

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 B01J 20/26, B01D 15/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/66260 (43) 国際公開日 2000年11月9日(09.11.00)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02716</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月26日(26.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/121555 1999年4月28日(28.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 増子早苗(MASUKO, Sanae)(JP/JP) 〒525-0027 滋賀県草津市野村1丁目24番7-109 Shiga, (JP)</p> <p>横山 章(YOKOYAMA, Akira)(JP/JP) 〒213-0033 神奈川県川崎市高津区下作延897-3-312 Kanagawa, (JP)</p> <p>森山和広(MORIYAMA, Kazuhiro)(JP/JP) 〒302-0025 茨城県取手市西1丁目18-2 Ibaragi, (JP)</p> <p>丸山征郎(MARUYAMA, Ikuro)(JP/JP) 〒891-0175 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘6丁目45-10 Kagoshima, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: MATERIALS FOR ELIMINATING CANNABINOIDS AND COLUMNS FOR THE ELIMINATION OF CANNABINOIDS WITH THE USE OF THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 カンナビノイド除去材料およびそれを用いたカンナビノイド除去カラム</p> <p>(57) Abstract (1) Materials for eliminating cannabinoids in a bodily fluid wherein at least one member selected from among a substance having a functional group capable of participating in a hydrogen bond, a substance having a hydrophobic functional group, a substance having a cationic functional group and a physiological active substance is immobilized on a water-insoluble support; and (2) columns for the elimination of cannabinoids characterized by being packed with the above material (1). Thus, cannabinoids contained in, for example, blood can be selectively eliminated.</p>		

(57)要約

本願発明は、(1)水素結合可能な官能基を有する物質、疎水性の官能基を有する物質、カチオン性の官能基を有する物、生理活性物質の少なくとも一つが水不溶性担体に固定化されている、体液中のカンナビノイドの除去材料、及び、(2)上記(1)の材料を内蔵してなることを特徴とするカンナビノイド除去カラム、を提供する。本願発明によって、例えば血液中のカンナビノイドを選択的に除去することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

カンナビノイド除去材料およびそれを用いたカンナビノイド除去カラム

5 技術分野

本発明は、カンナビノイド除去材料およびそれを用いたカンナビノイド除去カラムに関する。特にヒト血液中的カンナビノイドを除去する事により、敗血症などの病態を改善させる用途、あるいは血液中的カンナビノイド濃度が500 pg以上、特に1 ng/ml以上に上昇することによって引き起こされた低血圧症状を改善する用途に好適に用いられる。

従来の技術

内因性マリファナと呼ばれるカンナビノイドが、リボポリサッカライド（以下、LPSと略す）によって誘導・発現されることが明らかとなってきた。カンナビノイドは脳に発現している受容体CB1を介し、精神神経症状（意識変容など）を引き起こし、また、末梢に発現しているCB1、CB2を介し低血圧や免疫不全を引き起こすといわれている。最近の論文（The FASEB Journal, Vol.28:1035 1998）では、LPSは血小板とマクロファージに作用して、それぞれカンナビノイドの一種である2-アラキドニルグリセロールとアナンダアミドを発現放出させ、これらは低血圧性ショックを引き起こすことが記載されている。さらに、ラットエンドトキシン血症モデルでCB1レセプター アンタゴニストによるカンナビノイドをブロックすることによって、低血圧性ショックを予防できることも示されている。これらの点から、エンドトキシンショックにカンナビノイドが重要な役割を果たしていると考えられる。

従って、カンナビノイドを除去することは、カンナビノイドによって生じた低血圧性ショックの改善に有効であると考えられる。

本発明はかかる低血圧や免疫不全等を引き起こすカンナビノイドを除去するた

めの材料、およびそれを用いた除去カラムとを提供することを目的とする。

発明の開示

本発明は、上記課題を解決するために、下記の構成を有する。

- 5 「水素結合可能な官能基を有する物質、例えばカチオン性の官能基を有する物、生理活性物質の少なくとも一つが、好ましくはさらに疎水性の官能基を有する物質が水不溶性担体に固定化されている、体液中のカンナビノイドの除去材料、及び、該除去材料を内蔵してなることを特徴とするカンナビノイド除去カラム。」

10 発明を実施するための最良の形態

- 本発明は、カンナビノイドを除去しえる材料を提供する。本発明においてカンナビノイドとは、一般に知られているカンナビノイドを意味し、マリファナ由来のカンナビノイド及び内因性カンナビノイドを含み、カンナビノイド受容体（CB1、CB2）と結合可能なものを指す。特に限定されることはないが、例えば、
- 15 アナンダマイド（アラキドニルエタノールアミド）、2-アラキドニルグリセロール（以下2-AGと略す）、カンナビノール、カンナビジオール、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール、レボナントラノール、ナビロン、6-S-[3(R),6 α ,6a α ,9 α ,10a β]-(-)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロ-6-メチル-3-(1-メチル-4-フェニルブトキシ)-1,9-フェナントリジンジオール 1-アセテイト（ヒドロクロライド）、あるいは(R-+)-(2,3-ヒドロ-5-メチル-3-[4-モルボノリニルメチル]ピロル[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサリン-6-イル(1-ナフタレニル)ナフタノンモノメタンсульフォネート)などが上げられる。また、カンナビノイドを内蔵する細胞、例えば血小板、マクロファージ等も指す。あるいは脂質、アルブミン等の血清成分と結合したカンナビノイドも含まれる。
- 20
- 25 カンナビノイドと結合する脂質は単純にアルコールと脂肪酸のエステルである単純脂質、複合脂質であるリン脂質、リポタンパク（カイロミクロン、VLDL、LDL、HDL、VHDL）等が挙げられる。

本発明において、水素結合可能な官能基としては、カチオン性の官能基、カルボキシル基、硫酸エステル基、スルホン酸基、リン酸基、水酸基、チオール基、アルデヒド基、カルボニル基、尿素結合、チオ尿素結合などが挙げられる。

カチオン性の官能基としては、1級アミノ基、2級アミノ基、3級アミノ基、イミノ基、4級アンモニウム基、アミド基などが挙げられる。

疎水性の官能基としては、アルキル基、芳香族化合物などが挙げられる。

本発明に用いられる不溶性担体の材料は、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリイミド、ポリ（芳香族ビニル化合物）、ポリエステル、ポリメチルメタクリレート、ポリスルホン、ポリエチレン、ポリビニルアルコール、ポリテトラフルオロエチレンなどの合成高分子や、セルロース、コラーゲン、キチン、キトサン、デキストランおよびそれらの誘導体を含む天然高分子、などが好適に用いられる。さらに、金属、セラミックス、ガラスなどの無機材料を適当な高分子で被覆したり、表面を直接修飾したものの好適に用いられる。

本発明の材料の形状は、繊維状、中空糸状、ビーズ状、平膜状、紛状などを用いることができるが、特に血球と血漿を分離せずにカラムに循環する全血体外循環にも適した、繊維状、中空糸状あるいはビーズ状のものが好ましく用いられる。吸着率を上げるには、接触面積の大きい多孔性の材料が好ましい。また、ビーズとしては、カラムに充填した際の圧損が少なくかつ表面積の大きいものが良いので、粒径が50～1000 μ mのものが好ましく、200～700 μ mのものがさらに好ましい。

繊維状材料の成分としては、特に限定されるものではないが、ポリスチレン繊維、架橋ポリスチレン繊維、アクリル酸・アクリロニトリル共重合体繊維、カルボキシル基を有するポリビニルアルコール繊維が官能基の導入が特に容易な点で好ましく用いられる。さらに、加工性と耐久性の点で、島成分で補強された、いわゆる海島状繊維が好ましく用いられ、例えば、海成分としてはポリスチレン、島成分としてはポリプロピレン等を用いた海島状繊維が好ましく用いられる。

繊維状材料の表面積は、体外循環に用いることを想定した場合、0.1～100m²/

gの表面積を有するものが好ましい。表面積はベット法によって測定されるものとする。

本発明でいう生理活性物質とは、ポリペプチド、多糖類、核酸等をいい、具体的には、ポリミキシン、バンコマイシン、アクチノマイシン、バイオマイシン、
5 アルブミン、プロテインAなどが上げられる。該ポリミキシンとはBacillus Poly mixaにより産生される抗生物質であり、ポリミキシンA、ポリミキシンB、ポリミキシンD、ポリミキシンE等のタイプがあり、グラム陰性菌に対する抗菌作用を有する。

カンナビノイドの吸着率は、実施例6にも示したように、カンナビノイド濃度、
10 担体とカンナビノイド溶液の比率に大きく影響されるものである。繊維状のものであれば50mg、ビーズ状のものであれば200 μ lに対して、1 μ g/mlの濃度のカンナビノイド添加正常ヒト血清1mlと37 $^{\circ}$ C2時間反応したときの吸着率で示す。カンナビノイドの吸着率は、担体に吸着したものを、担体から溶出して測定してもよく、あるいは血清中に残存するカンナビノイドを測定してもよい。
15 その結果、繊維状のものであれば50mg、ビーズ状のものであれば200 μ lに対して、200ng（20%）以上のカンナビノイドを吸着除去する材料が好ましいが、300ng（30%）以上のカンナビノイドを吸着除去する材料がさらに好ましい。

得られた除去カラムに、カンナビノイドを含む処理液を通過させることにより、
20 カンナビノイドを除去することができる。かかる処理液としては、カンナビノイドが含まれる血液、血漿などが用いられる。除去方法としては、上記カラムのうち、例えば、本発明材料を布の形にし、中心軸に巻き付けてカラムに詰めた形態の場合には、中心軸内部にカンナビノイドを含有する処理液を注入し、中心軸に形成された孔から処理液を外部に流出することにより、カンナビノイドを除去する
25 方法が、効率よくカンナビノイドを吸着する点で好ましい。

本発明材料は、カンナビノイドを好適に除去することができ、カンナビノイドの血液中濃度が500pg以上、特に1.0ng/ml以上の低血圧症状を示す

患者に体外循環等で用いることによって、低下した血圧を改善するなどの用途に好適に用いることができる。

実施例

- 5 以下に実施例を用いて詳細な検討を加えるが、発明の内容が実施例に限定されるものではない。以下にカンナビノイド吸着率の測定法を示す。なお全実施例においてカンナビノイドとしてアナンダマイドと2-アラキドニルグリセロール（以下2-AGと略す）を用いた。

10 繊維状のものであれば50mg、ビーズ状のものであれば200 μ lを用い、1 μ g/mlの濃度のアナンダマイドあるいは2-AG添加正常ヒト血清1mlと37 $^{\circ}$ C 2時間反応し、担体を生理食塩水で十分洗浄した。その後水分を十分除去し、繊維状のものであれば500 μ l、ビーズ状のものであれば1.8mlのエタノールで、室温1時間浸漬し、アナンダマイドあるいは2-AGを溶出した。このエタノール溶液20 μ lを逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で
15 解析した。カラムは東ソー TSK-GEL ODS-80TM（4.6mmID \times 15cm）を用い、溶媒はアセトニトリル：8.5% H₃PO₄ = 9：1溶液を用いた。流量は1ml/minで溶出し、アナンダマイドあるいは2-AGのピーク面積を、標準アナンダマイドあるいは2-AGのピーク面積と比較し算出し、担体溶出液中のアナンダマイドあるいは2-AGの量を算出した。

- 20 濃度の低い場合は、真空型遠心機により乾固し、再度少量のエタノールに溶解しHPLCで解析を行った。例えばビーズを用いた場合には、1mlのエタノール溶出液を乾固し、200 μ lのエタノールに溶解し、20 μ lをHPLCで解析した。

- 25 実施例1（生理活性化物質を固定化した担体による吸着）

ポリプロピレン（三井“ノーブレン”J3HG）50重量部を島成分とし、ポリスチレン（“スタイロン”666）46重量部、ポリプロピレン（住友“ノー

ブレン"WF-727-F) 4重量部の混合物を海成分とする海島型複合繊維(島数16、単糸繊度2.6デニール、引張強度2.9g/d、伸度50%、フィラメント数42) 50gを、N-メチロール- α -クロルアセトアミド113g、ニトロベンゼン750g、98%硫酸750gおよびパラホルムアルデヒド1.61gからなる混合溶液中に浸し、10℃で2時間反応させた。繊維を反応液から取り出し、1300gのニトロベンゼンで洗浄した後、1000mlの水で洗浄し、次に25%NaOH溶液31.3mlで中和を行った。この繊維を1250mlのメタノールで洗浄し、最後に温水洗浄を行った。

上記で得られたクロルアセトアミドメチル化繊維に、ポリミキシンB(DUMEX社製) 1.25gを800mlの水にとかしたものと0.1N NaOH 31.1mlを加え、1時間振とうし固定化反応を行った。反応した繊維は0.077N-塩酸800mlで3回洗浄した後に、水800mlで3回洗浄し、ポリミキシン固定化繊維を得た。ポリミキシン固定化量はアミノ酸分析法から6mg/gであった。

15 得られた繊維を蒸気滅菌し50mgにカットし、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い、アナンダマイドあるいは2-AGの吸着率を算出した。

生理活性物質を固定化した担体によって、血清中のアナンダマイドあるいは2-AGがよく吸着除去された。

20 実施例2(水素結合可能な官能基と炭素数10以上の官能基を有する疎水性担体による吸着)及び比較例1

15 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_{10}H_{21}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ で示されるアルキル基を有する架橋アガロースビーズを、それぞれ200 μ lとポリエチレンテレフタレート(以下ポリエステルと略す)繊維50mgを用いて、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い、アナンダマイドあるいは2-AGの吸着率を算出した。

水素結合可能な官能基と炭素数10以上のアルキル基を有する疎水性担体によって、血清中アナンダマイドあるいは2-AGがよく吸着除去された。

実施例 3 (アミノ基、尿素結合、芳香族環を含有する繊維状担体による吸着)

50重量比の海成分(46重量比のポリスチレンと4重量比のポリプロピレンの混合物)と50重量比の島成分(ポリプロピレン)とからなるアメリカ特許4,661,260記載の海島型複合繊維(厚さ:2.6デニール、島の数:16)を50gのN-メチロール- α -クロロアセトアミド、400gのニトロベンゼン、400gの98%硫酸、0.85gのパラホルムアルデヒドの混合溶液と20℃で1時間反応させた。そして、繊維をニトロベンゼンで洗浄し、水中に入れて反応を停止させた。その後、繊維をメタノールおよび温水で再び洗浄することによって、クロロアセトアミドメチル化架橋ポリスチレン繊維(以下AMPSt繊維と略す)を得た。

テトラエチレンペンタミン0.9gをDMF50mlに溶解し、この溶液に1gのAMPSt繊維(クロロ含量2mmol相当)を攪拌しつつ加えた。反応は25℃で6時間行った。その後、AMPSt繊維をDMF200mlを用いてガラスフィルター上で洗浄し、4-クロルフェニルイソシアネート1gを溶解したDMF50mlの溶液に加えて、25℃で1時間、反応させた。その後、ガラスフィルター上で200mlのDMFおよび200mlの蒸留水により洗浄した。得られた吸着体(アミノ基、尿素結合および芳香族環を有する)繊維を50mgにカットし、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い、アナンダマイドあるいは2-AGの吸着率を算出した。

炭素数は6個であるが炭素数4個分の疎水性に相当するハロゲンによって炭素数10に相当する疎水性官能基を有する担体によって、血清中アナンダマイドあるいは2-AGがよく吸着除去された。

実施例 4 (アミノ基およびアルキル基を有する繊維状担体による吸着)

ニトロベンゼン16mlと硫酸32mlの混合溶液を0℃に冷却後、4.2gのN-メチロール- α -クロルアセトアミドを加えて溶解し、これを、10℃の

ユーデルポリスルホン P 3 5 0 0 の 3 L のニトロベンゼン溶液 (3 0 0 g / 3 L) に、よく攪拌しながら加えた。さらに、室温で 3 時間攪拌した。その後、反応混合物を大過剰の冷メタノール中に入れ、ポリマーを沈殿させた。沈殿物をメタノールでよく洗った後、乾燥し、さらに、ジメチルホルムアミド/メタノールから再沈殿して、3 0 3 g の α -クロルアセトアミドメチル化ポリスルホン (置換率 : 0 . 0 5 ; 重合体 - C) を得た。

次に、ポリエチレンイミン (平均分子量 1 0 0 0 0 : 和光純薬) 6 0 g を 3 0 0 mL のジメチルホルムアミドに溶かした溶液に、臭化ラウリル 3 . 3 mL (0 . 1 倍モル) を加え、6 0 °C で 6 時間加熱した後、3 0 g の上記重合体 - C を含む 3 0 0 mL のジメチルホルムアミド溶液と混合し、室温で 2 4 時間攪拌した。これに 1 6 0 mL (0 . 5 倍モル) の臭化ラウリルを加え、さらに室温で 4 8 時間攪拌した。反応混合物を大過剰のメタノールに加え、沈殿したポリマーを濾取した。得られたポリマーを乾燥し、さらに、ジメチルホルムアミド/メタノールから再沈殿して、2 7 g の N-アルキル化ポリアルキレンイミン固定化ポリスルホンを調製した。

上記の本発明吸着剤 5 g を含む塩化メチレン 2 5 0 mL の溶液に、単糸繊度 1 デニールのナイロン 6 6 繊維の綿 2 0 g を浸漬し、2 0 時間後にその綿を取り出し、絞液後に風乾し、2 3 g のコーティング綿を得た。繊維を 5 0 mg にカットし、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い、アナンダマイドあるいは 2 - A G の吸着率を算出した。

アミノ基と炭素数 1 2 個アルキル基を有する疎水性担体によって、血清中アナンダマイドあるいは 2 - A G がよく吸着除去された。

実施例 5 (カチオン性、疎水性官能基を有する担体による吸着)

ポリプロピレン (三井 " ノーブレン " J 3 H G) 5 0 重量部を島成分とし、ポリスチレン (" スタイロン " 6 6 6) 4 6 重量部、ポリプロピレン (住友 " ノーブレン " W F - 7 2 7 - F) 4 重量部の混合物を海成分とする海島型複合繊維 (島

数 16、単糸繊度 2.6 デニール、引張強度 2.9 g/d、伸度 50%、フィラ
メント数 42) 50 g を、N-メチロール- α -クロルアセトアミド 113 g、
ニトロベンゼン 750 g、98% 硫酸 750 g およびパラホルムアルデヒド 1.
61 g からなる混合溶液中に浸し、10℃で2時間反応させた。繊維を反応液か
5 ら取り出し、1300 g のニトロベンゼンで洗浄した後、1000 ml の水で洗
浄し、次に 25% NaOH 溶液 31.3 ml で中和を行った。この繊維を 125
0 ml のメタノールで洗浄し、最後に温水洗浄を行って、クロルアセトアミドメ
チル化架橋ポリスチレン繊維得た。この繊維を加水分解し、ベンジルアミノ基(カ
チオン性、疎水性官能基)を有する繊維 50 mg にカットしたものと、アニオン
10 性官能基を有する硫酸デキストランビーズ 200 μ l を、上記カンナビノイド吸
着率の測定法に従い、アナンダマイドあるいは 2-AG の吸着率を算出した。

カチオン性、疎水性官能基を有する担体によって、血清中アナンダマイドあ
るいは 2-AG がよく吸着除去された。

表 1

		水素結合可能な官能基を有する担体		アナンダマイド吸着率(%)	2-AG吸着率(%)
実施例	1	ポリミキシンB固定化繊維	生理活性物質	44.0	35.2
	2	アガロース-C ₅ H ₁₁	疎水性官能基含有	6.4	5.3
		アガロース-C ₈ H ₁₇		7.0	6.2
		アガロース-C ₁₀ H ₂₁		39.5	35.4
		アガロース-C ₁₂ H ₂₅		35.3	36.7
		ポリエステル(C6)繊維		10.5	7.8
	3	アミノ基・芳香族環・尿素結合含有繊維		41.1	39.5
	4	アミノ基・アルキル基(C12)		29.2	26.5
	5	ベンジルアミノ基含有繊維	カチオン性疎水性官能基含有	97.9	88.2
		硫酸デキストラン	アニオン性親水性官能基含有	5.0	6.5

実施例 6

- 5 実施例 1 で用いた生理活性物質を固定化した担体繊維を 50、100、200 mg にしたとき、アナンダマイド 1 μ g 添加血清 2 ml からの吸着率を、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い算出した。

生理活性物質を固定化した担体により、血清中アナンダマイドの吸着除去量が担体量の増加に従い増加した。

表 2

担体量 (mg)	アナンダマイド吸着率(%)
50	44.0
100	63.9
200	88.8

実施例 7

実施例 2 で用いた繊維 50 mg を用いて正常ヒト血清と脱リピッド血清にアナンダマイドを添加し、上記カンナビノイド吸着率の測定法に従い、アナンダマイドの吸着率を算出した。

- 5 脱リピッド血清よりも正常血清の方がアナンダマイドの吸着率が高く、血清中リピッドを比重遠心方で分画した結果、LDL : HDL : VHDL の分画にアナンダマイドが 1 : 3.4 : 8.2 の割合で検出された。このことから脂質の吸着率の高い担体がアナンダマイドの吸着率が高いことが示された。

10

表 3

	アナンダマイド吸着率(%)
正常血清	97.4
脱リピッド血清	64.1

産業上の利用可能性

本発明により、カンナビノイド除去材料を提供することができた。

請求の範囲

1. 水素結合可能な官能基を有する物質が水不溶性担体に固定化されてなること
5 を特徴とするカンナビノイド除去材料。
2. 水素結合可能な官能基を有する物質が生理活性物質である請求項 1 記載のカ
 ンナビノイド除去材料。
- 10 3. 水素結合可能な官能基を有する物質がカチオン性の官能基を有する物質であ
 る請求項 1 記載のカンナビノイド除去材料。
4. さらに疎水性の官能基を有する物質である請求項 1 記載のカンナビノイド除
 去材料。
15
5. 炭素数 10 以上のアルキル基に相当する疎水性官能基を有する請求項 4 記載
 のカンナビノイド除去材料。
6. 水不溶性担体が、尿素結合、チオ尿素結合から選ばれる少なくとも 1 つの結
20 合を有する素材である請求項 1 記載のカンナビノイド除去材料。
7. 脂質吸着率が 30 % 以上の請求項 1 に記載のカンナビノイド除去材料。
8. 脂質吸着率が 30 % 以上で、カンナビノイドの吸着率が 20 % 以上の請求項
25 1 に記載カンナビノイド除去材料。
9. 脂質吸着率が 30 % 以上で、カンナビノイドの吸着率が 30 % 以上の請求項

に記載カンナビノイド除去材料。

10. 水不溶性担体が、繊維状の形態を持つ請求項 1 に記載のカンナビノイド除去材料。

5

11. 水不溶性担体がビーズ状の形態を持つ請求項 1 に記載のカンナビノイド除去材料。

10

12. 該繊維状担体が、ポリスチレン系繊維、架橋ポリスチレン系繊維、アクリル酸・アクリロニトリル共重合体系繊維及びカルボキシ基を有するポリビニルアルコール系繊維から選ばれる請求項 10 に記載のカンナビノイド除去材料。

13. 繊維状担体が海島構造を持つ繊維からなる請求項 10 に記載のカンナビノイド除去材料。

15

14. 請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の材料を内蔵してなるカンナビノイド除去カラム。

20

15. 請求項 14 に記載のカラムにカンナビノイドを含む液体を通過させることによって、カンナビノイドを除去する方法。

16. 液体が血液または血漿である請求項 15 に記載のカンナビノイドを液体から除去する方法。

25

17. 敗血症治療用の請求項 1 に記載のカンナビノイド除去材料。

18. 敗血症治療用の請求項 14 に記載のカンナビノイド除去カラム。

19. 敗血症治療の為の請求項 1 6 記載のカンナビノイドの除去方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷, B01J20/26, B01D15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷, B01J20/26, B01D15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Keisai Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5532237, A (MERCK FROSST CANADA INC), 02 July, 1996 (02.07.96) & WO, 9625397, A1 & JP, 10-508870, A	1-19
A	WO, 9902499, A1 (JAPAN TABACCO INC) 21 January, 1999 (21.01.99) & JP, 11-080124, A	1-19
A	US, 4650784, A (BAKER CHEM CO J T), 17 March, 1987 (17.03.87) & EP, 234129, A & JP, 62-212218, A	1-19
A	EP, 658546, A1 (SANOFI SA), 21 June, 1995 (21.06.95) & US, 5462960, A & JP, 7-324076, A	1-19
A	WO, 9618600, A1 (LIFEGROUP SPA), 20 June, 1996 (20.06.96) & EP, 799188, A1 & JP, 11-501615, A	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 July, 2000 (31.07.00)

Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷, B01J20/26, B01D15/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷, B01J20/26, B01D15/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996

日本国公開実用新案公報 1971-2000

日本国登録実用新案公報 1994-2000

日本国実用新案掲載公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5532237, A (MERCK FROSST CAN ADA INC) 2. 7月. 1996 (02. 07. 96) &W O, 9625397, A1&JP, 10-508870, A	1-19
A	WO, 9902499, A1 (JAPAN TABACCO I NC) 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) &JP, 11- 080124, A	1-19
A	US, 4650784, A (BAKER CHEM CO J T) 17. 3月. 1987 (17. 03. 87) &EP, 2341	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

豊永 茂弘



4Q

8418

電話番号 03-3581-1101 内線 3467

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	29, A&JP, 62-212218, A	
A	EP, 658546, A1 (SANOFI SA) 21. 6月. 1995 (21. 06. 95) &US, 5462960, A&J P, 7-324076, A	1-19
A	WO, 9618600, A1 (LIFEGROUP SPA) 20. 6月. 1996 (20. 06. 96) &EP, 79918 8, A1&JP, 11-501615, A	1-19